

12)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-166611

(43)Date of publication of application : 29.08.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 31/44

A61K 47/00

(21)Application number : 59-023673

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 10.02.1984

(72)Inventor : KINOSHITA TAKASHI

OTSUKA SABURO

TOKUDA SHOICHI

SHIBATA KEISUKE

(54) REMEDYING MATERIAL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a remedying material obtained by applying a drug-containing adhesive layer containing a dihydropyridine-type Ca^{2+} -antagonist useful for the remedy of stenocardia, etc. and a specific copolymer to a substrate capable of shielding the light having specific wavelength, thereby improving the compatibility and the light-stability of said drug.

CONSTITUTION: The remedying material for applying to the skin and effecting the transcutaneous administration of a dihydropyridine-type Ca^{2+} -antagonist such as nifedipin, etc., is composed of a drug-containing adhesive layer composed essentially of the physiologically effective amount of said drug and a copolymer composed mainly of (A) an alkyl (meth)acrylate and (B) a vinyl monomer containing saturated or unsaturated heterocyclic group having one or more N atoms, preferably composed of 60W95wt% component A and 5W40wt% component B, and a substrate capable of shielding the light of visible W ultraviolet range at a shielding rate of $\geq 80\%$ at $420 \pm 50\text{nm}$ wavelength and supporting said drug-containing adhesive layer. The compatibility of the drug can be improved and the decomposition with light can be suppressed thereby.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平3-76285

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 9/70

31/44
31/455
47/32

識別記号

3 0 4
3 2 0
A B SB
J

庁内整理番号

7038-4C
7038-4C
7252-4C
7252-4C
7624-4C
7624-4C

⑭公告 平成3年(1991)12月5日

発明の数 1 (全5頁)

⑮発明の名称 疾患治療用部材

⑯特 願 昭59-23673

⑰公 開 昭60-166611

⑱出 願 昭59(1984)2月10日

⑲昭60(1985)8月29日

⑳発 明 者 木 之 下 隆 士 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内

㉑発 明 者 大 塚 三 郎 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内

㉒発 明 者 徳 田 祥 一 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内

㉓発 明 者 柴 田 圭 介 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内

㉔出 願 人 日 東 電 工 株 式 会 社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

㉕審 査 官 橋 本 伝 一

1

2

⑳特許請求の範囲

1 薬理学的に有効量のジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬と(a) (メタ) アクリル酸アルキルエステル及び(b)少なくとも一個の窒素原子を有する飽和又は不飽和複素環基含有ビニル系単量体を主体とした共重合体とを必須成分とする薬物含有貼着剤層を、可視領域及び紫外領域の光を遮光可能な担持体上に設けてなる疾患治療用部材。

2 ジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬が、ニバジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニゾルジピン、ニモジピン、ニルジピン、ニカルジピンの群から選ばれた少なくとも一種である特許請求の範囲第1項記載の疾患治療用部材。

3 共重合体が(a)成分60~95重量%と、(b)成分5~40重量%とからなる特許請求の範囲第1項記載の疾患治療用部材。

4 担持体の遮光率が波長420±50nmの光において80%以上である特許請求の範囲第1項記載の疾患治療用部材。

発明の詳細な説明

本発明は皮膚面に貼付することによって特定の薬物を経皮的に体内に投与するための治療用部材に関するものであり、詳しくは有効成分としてのジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬を光分解反応に対して安定的に特定の共重合体層に含有させた疾患治療用部材を提供するものである。

Ca^{2+} 拮抗薬は Ca^{2+} の心筋および血管平滑筋細胞内への流入抑制作用によって心筋の収縮性を低下させ、また冠血管拡張作用によって冠血流量を増加させることによって心筋の酸素需給バランスを改善するものであり、これらの作用効果によって狭心症、心不全、高血圧の治療及び予防を行なうものである。

従来、前記症状、特に狭心症の治療薬としてはニトログリセリン、硝酸イソソルビット、ニフェジピン等の薬物の錠剤、細粒剤、軟カプセル剤などの剤型のものが知られているが、いずれの剤型も作用の迅速性は満たす反面、事前に予測することが困難な発作の予防を達成するための持続性付与

3

の点で問題があった。

前記 Ca^{2+} 拮抗薬のうちジヒドロピリジン系のものは狭心症に対して著効を示す反面、光感応性が高い官能基を有しているために、光に対して非常に不安定であり、包装形態及び製造工程での工夫が必要であつた。またこれらの薬物は難溶性物質であり、水、有機溶媒、ラノリン、或いは一般に知られている粘着性物質、例えば天然ゴム系粘着性物質、合成ゴム系粘着性物質、アクリル酸アルキルエステル/アクリル酸共重合体などにも結晶化を生じてほとんど相溶しないために、経皮投与用製剤を調製するうえで相溶性向上の手段が要望されていた。

そこで本発明者らは、発作予防のための持続性及び発作発現時の治療のための速効性を付与することを目的とした該薬物との相溶性向上と、該薬物の光分解反応を抑制するための手段を検討した結果、(メタ)アクリル酸アルキルエステルに特定のビニル系単量体を共重合させた共重合体がジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬に対して極めて相溶性が良好であり、結晶化を生じないこと、また特定波長の光を遮光することにより、該薬物の光分解を抑制出来ることを見出し、本発明に至つたものである。

即ち、本発明は薬理学的に有効量のジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬と、(a) (メタ)アクリル酸アルキルエステル及び(b)少なくとも一個の窒素原子を有する飽和又は不飽和複素環基含有ビニル系単量体を主体とした共重合体とを必須成分とする薬物含有貼着剤層を、可視領域及び紫外領域の光を遮光可能な担持体上に設けてなることを特徴とする疾患治療用部材を提供するものである。

本発明の疾患治療用部材を構成する薬物含有貼着剤層は狭心症、心不全、高血圧などの疾患の治療又は発作の予防に対して有効であるジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬を含有しており、該部材の貼着剤層を身体皮膚面に貼付適用することによって、含有する薬理学的に有効量の Ca^{2+} 拮抗薬が貼着剤層中を拡散移動し、皮膚面上に放出されて経皮的に勝つ持続的に吸収される。

前記目的を達成するためのジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬は骨格構造にジヒドロピリジン環を有する還元型の Ca^{2+} 拮抗薬であり、例えば一般名ニバジピン (Nivadipine)、ニフエジピン

4

(Nifedipine)、ニトレンジピン (Nitrendipine) ニゾルジピン (Nisoldipine)、ニモジピン (Nimodipine)、ニルジピン (Niludipine)、ニカルジピン (Nicardipine) などが挙げられ、これらの群から少なくとも一種を目的及び用途に応じて適宜選択して使用する。該薬物は薬物含有貼着剤層中に0.5~30重量%の範囲で含有させて疾患治療用部材とするが、0.5重量%以下の含有量の場合では疾患治療又は発作の予防に対して著効を示さない場合があり、また30重量%以上の含有量の場合は増量分に見合った効果があり見られず、さらに皮膚に対する接着性不足など種々の問題点を生じる可能性があり好ましくない。

上記貼着剤層を構成する必須成分としての共重合体は、(a) (メタ)アクリル酸アルキルエステル及び(b)少なくとも一個の窒素原子を有する飽和又は不飽和複素環基含有ビニル系単量体を主体としたものであり、(a)成分としてはアルキル基の炭素数が2~14の直鎖状或いは分岐状のものが望ましく、例えば(メタ)アクリル酸エチルエステル、(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸ペンチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)アクリル酸ドデシルエステルなどが挙げられ、前記単量体を一種又は二種以上併用してもよい。

(b)成分の単量体はジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬の貼着剤層中への相溶性と速効性の向上を付与するための成分であり、該薬物の極性度と同程度のものが好ましく、ピリジン骨格又はピリジン類似骨格を有する基、即ち少なくとも一個の窒素原子を有する飽和又は不飽和複素環基含有のビニル系単量体を使用される。これらの単量体として、例えばビニルピリジン、ビニルピペリジン、ビニルピリミジン、ビニルピラジン、ビニルピペラジン、ビニルピロリドン、ビニルビペリジン、ビニルピロリジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルピラゾール、ビニルイミダゾリン、ビニルカプロラクタム、ビニルチアゾール、ビニルオキサゾール、アクリロイルモルホリンなどが挙げられ、さらにこれらの単量体のアルキル置換誘導体及び各種異性体を一種以上併用してもよい。

5

上記(a)成分及び(b)成分を主体とした共重合体はそれぞれ60~95重量%、5~40重量%となるものが疾患治療用部材の皮膚接着性及びジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬との相溶性のバランスの面で良好である。

さらに上記(a)成分及び(b)成分以外に共重合体の改質のために共重合可能な官能基を有する単量体を第三成分として共重合することが出来るが、これらの単量体としては、例えば(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、クロトン酸の如きカルボキシル基含有単量体、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシプロピルエステル、(メタ)アクリル酸2-メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸2-エトキシエチルエステルの如きヒドロキシル基又はアルコキシル基含有単量体、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルの如きビニルエステル系単量体などが挙げられる。該単量体の共重合割合は20重量%以下の場合に貼着剤層の凝集力及び皮膚接着力が良好となり、ジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の皮膚面上への移行に対してさらに効果的である。

上記必須成分から成る貼着剤層は皮膚面への貼着、薬物の溶解・保持、薬物の易拡散移動性などを目的とするが、かかる目的をより確実に達成するために、例えばプロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコールの如き各種グリコール類、エチルアルコール、サリチル酸、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、尿素、ジエチルセバケート、炭酸プロピレン、N-メチルピロリドン、クロタミン、ラノリン鉱油などの補助物質を必要に応じて一種類以上添加することが出来る。しかし、貼着剤層の凝集力や皮膚接着性のバランスを考慮すると、共重合体100重量部に対して0.5~20重量部の範囲での配合が好ましい。

本発明の疾患治療用部材を構成する担持体は、貼着剤層を担持するだけでなく、光感応性の高いジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の光分解反応を抑制するための遮光能を有するものが使用され、遮光能を有するフィルム又はシート状であれば特に制限はなく、例えば各種プラスチックフィルム紙類、不織布、織布、箔などから適宜選択することが出来る。

6

遮光手段として金属薄膜積層法、遮光性粉末配合法、着色化法などを用いることができ、いずれの方法の場合においても可視領域及び紫外領域の光を遮光可能なものとする必要があるが、好ましくはジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の光感応性の最も高い波長420±50nmの光の遮光率が80%以上となるように設計した担持体を用いるのがよい。

金属薄膜積層法において使用される金属薄膜はAl、Ag、Au、あるいはCu等の金属から成るものが使用されるが、好ましくは安価で化学的に安定なAl薄膜が望ましい。該薄膜積層法は金属薄膜を貼り合わせる以外に、スパッタリング法、イオンプレーティング法、真空蒸着法、その他公知の真空中での金属被着法が用いられ、担持体の片面又は両面、或いは内部に設けて使用する。これらの薄膜層の厚さは、ジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の光分解反応を抑制するために80Å以上が必要であり、望ましくは100Å以上である。

また遮光性粉末配合法の場合、カーボン微粉末、又は金属微粉末の如き遮光性粉末をプラスチック樹脂中に混合し、押し出し成形などにより担持体を形成させたり、不織布などの担持体材料に該粉末を含浸させて担持体とする。

更に着色化法においては、赤色、橙色、緑色、茶色などの色素を配合するか、或いはインキを用いて色素を印刷してなる着色プラスチックの担持体がよく、望ましくは赤色フィルムが使用される。

以上の如く、本発明の疾患治療用部材は薬物含有貼着剤層を形成するための(b)成分として少なくとも1個の窒素原子を有する飽和又は不飽和複素環基含有ビニル系単量体を用いることによつて、ジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の貼着剤層との相溶性が向上し、且つ極性向上を図ることができ、狭心症、心不全、高血圧症など疾患の治療及び発作予防のために必要な特性である持続的放出性及び速効的放出性を兼備させているので前記疾患の治療に対して著効を示す。また担持体として遮光性担持体を用いることによつて、ジヒドロビリジン系Ca²⁺拮抗薬の高い光感応性に供なう光分解反応を抑制し、疾患治療用部材の保存中での薬物含有量低下や貼着使用中での急速な薬物含有量低下を防止することが出来、均一な品質の部材を供

給することが出来るという効果を奏する。

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用が可能である。なお、本文中

実施例 1

窒素ガス雰囲気下において、四つ口フラスコ内にアクリル酸 2-エチルヘキシルエステル75部 1-ビニル-2-ピロリドン20部、メタクリル酸 5部、酢酸エチル100部を仕込み、重合開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 0.2部を添加し、内浴温度を60~63℃に維持しながら、攪拌と酢酸エチル133.3部の分割滴下にて反応制御を行ない8時間重合反応させ、更に70~75℃に内浴温度を昇温して2時間熟成して共重合体溶液を得た。重合率及び30℃での固形分30重量%の溶液粘度は99.6%及び350ポイズであつた。

得られた共重合体溶液にニフェジピンを部材中の含量が400 μ g/cm²となるように添加混合し、ポリエチレン/Al蒸着フィルム(蒸着厚150Å遮光率94%/420nm)のポリエチレン側に乾燥後の厚みが50 μ mとなるように塗布、90℃で8分間乾燥してニフェジピン含有の疾患治療用部材を得た。

実施例 2

窒素ガス雰囲気下において、四つ口フラスコ内にアクリル酸イソノニルエステル80部、1-ビニルイミダゾール15部、アクリル酸 2-メトキシエチルエステル 5部、酢酸エチル25部を仕込み、重合開始剤としてAIBN0.1部を添加し、酢酸エチル208.3部を分割滴下しながら実施例 1と同様の操作を行ない共重合体溶液を得た。

重合率及び30℃での固形分30重量%の溶液粘度

第 1 表

		皮膚 接着 性 ¹⁾	相溶性 ²⁾		血中濃度(ng/ml) ³⁾		残存率(%) ⁴⁾	
			3日目	10日目	1時間後	8時間後	担持体側	貼着剤側
実施例	1	○	○	○	89	335	99	8
	2	○	○	○	37	124	98	11
	3	○	○	○	78	312	95	6

は99.8%及び290ポイズであつた。

得られた共重合体溶液にニバジピンを部材中の含量が200 μ g/cm²となるように添加混合し、ポリエステル/Al蒸着フィルム(蒸着厚200Å遮光率97%/420nm)のポリエステル側に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、80℃で9分間乾燥してニバジピン含有の疾患治療用部材を得た。

実施例 3

窒素ガス雰囲気下において、四つ口フラスコ内にアクリル酸 2-エチルヘキシルエステル70部、アクリロイルモルホリン30部、酢酸エチル100部を仕込み、重合開始剤としてAIBN0.2部を添加し、酢酸エチル133.3部を分割滴下しながら実施例 1と同様の操作を行ない共重合体溶液を得た。重合率及び30℃での固形分30重量%の溶液粘度は99.5%及び330ポイズであつた。

得られた共重合体溶液にニフェジピンを部材中の含量を400 μ g/cm²となるように添加混合し、シリコーン処理を施こした剝離材上に乾燥後の厚みが50 μ mとなるように塗布、80℃で8分間乾燥した後、ポリエチレン赤色フィルム(遮光率89%/420nm)に転着してニフェジピン含有の疾患治療用部材を得た。

比較例 1~3

比較例 1~3は実施例 1~3の対応したものであり、各実施例からそれぞれ1-ビニル-2-ピロリドン、1-ビニルイミダゾール、アクリロイルモルモリンを除き、実施例 1のみ同量のプロピオン酸ビニルに置き換え、他は同量の酢酸エチルに置き換えて共重合体溶液を得、以下各実施例と同様の操作によつて目的とするジヒドロピリジン系Ca²⁺拮抗薬含有の疾患治療用部材を得た。

各実施例及び比較例にて得られた疾患治療用部材の各特性の測定結果を第1表に示した。

		皮膚 接着性 ¹⁾	相溶性 ²⁾		血中濃度(ng/ml) ³⁾		残存率(%) ⁴⁾	
			3日目	10日目	1時間後	8時間後	担持体側	貼着剤側
比較 例	1	○	△	×	42	130	98	9
	2	△	△	×	20	47	97	9
	3	△	△	×	26	118	94	7

表中の試験方法は以下の測定条件によって測定した。

(1) 各サンプル(5×5cm)を上腕部内側に24時間貼付し、端末ハガレがなく、体毛をほとんど引き抜かない程度の接着性を○とし、端末ハガレを生じるか、又は体毛を引き抜く程度の接着性を△とし、貼付中に脱落現象が生じるものを×とした。

(2) 各サンプル(5×10cm)を25℃の恒温機中に放置し、放置後3日目及び10日目のサンプルの貼着剤層表面の薬物結晶化を拡大鏡にて調べた。

結晶が生じないものを○、表面の一部に結晶が生じるものを△、表面全面に結晶が生じるものを×とした。

(3) 各サンプル(3cmφ)をあらかじめ除毛したラットの腹部に貼付し、1時間後及び8時間後の血液を採取し、ガスクロマトグラフィー装置にて各薬物の血中濃度を測定した。

(4) 各サンプル(5×10cm)の担持体側又は貼着剤層側から室内散乱光を12時間照射した後、各サンプル中の薬物残存率を測定した。

第1表から明らかなように、本発明の疾患治療用部材は皮膚接着性が良好で、且つジヒドロピリジン系Ca²⁺拮抗薬との相溶性も良好であるので短時間での放出性、即ち速効性と、持続的放出性を兼備したものであり、又遮光性担持体の使用によつて含有薬物の光分解反応もほとんど生じないものであった。